FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE N° 275

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude, Jean, Marie, Joseph FINON

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 18 Mars 1936, à PROVINS (Seine-&-Marne)

Présentée et soutenue publiquement le

LES LOCALISATIONS BRONCHIQUES DES TUMEURS CARCINOIDES

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne

PARIS - VI°

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année I962 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Claude, Jean, Marie, Joseph FINON
Externe des Hôpitaux de Paris
Né le I8 Mars I936 à PROVINS (Seine et Marne)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

LES LOCALISATIONS BRONCHIQUES DES TUMEURS CARCINOIDES

-:-

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
I962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales (Beaujon)	SICARD (A)
(Cochin)	QUENU (J)
(Hôtel-Dieu)	PATEL
(Saint-Antoine)	GOSSET (J)
(Salpêtrière)	MOULONGUET (P)
	CORDIER (G)
	LORTAT-JACOB
	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)	de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E.Mal)	LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)

		MM.
Gérontologie		BOURLIÈRE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants		CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		GARCIN (R)
Cliniques médicales	(Cochin	BROUET
	(Cochin	JUSTIN-BESANCON(L)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	(Broussais	SOULIE (P)
	(Pitié	DREYFUS (G)
	(St-Antoine	KOURILSKY (R)
	(Boucicaut	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique		de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M)
	(Port-Royal	VARANGOT
	(Foch	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.		LEPAGE
Clinique ophtalmologique		RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire		TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale		MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie		BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile		MICHAUX (L)
Clinique de puériculture		LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)		COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale		DJOURNO (A)
Embryologie		GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		de SEZE
Histologie		VERNE (J)

	MM.
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép.générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G) GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	BUSSER (F) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anasthésiologie	VOURC'H (G)
Bactériologie	NEVOT (A) pr.s.ch. BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) pr.s.ch. POLONOVSKI (J) m.conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p.
Carcinologie	DENOIX (P) MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

	MM.
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J)
Histologie	COUJARD (R) pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J) pr.s.ch. CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V)
Médecine légale	DEROBERT (L) pr.s.ch. HADENGUE (A) FOURNIER (E)
Médecine du travail	GUENIOT (M) ALBAHARY (C)
Neurologie	LHERMITTE (F)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P) SARAUX (H)
Orthopédie	LUDET (R) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	BRUMPT (L.C) pr.s.ch. CHABAUD (A)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch) DUBOST (Cl) FAUREL (J) FLABEAU (F) GERMAIN (A) LOYGUE (J) MERCADIER PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	PLAS (F)
	RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
	CATINAT (J)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
	LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (P)
	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P)
	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	ABOULKER (P) AMELINE (A) HUGUIER (J) OLIVIER (C) PADOVANI (P) POILLEUX (F) ROUX (M) VERNE (J.M.)	Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M) RAVINA (J)
Clinique médicale	HAGUENEAU (J) pr.s.ch. DOMART (A) PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)	Clinique ophtalmol.	DESVIGNES (P) OFFRET (G)
		Clinique oto-rhino-laryng.	MADURO (R)
		Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
		Clinique psychiatrique	BARUK (H)
		Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale ..... ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J)
Secrétaires ..... Mme BEURLAND (H)
Melle CHAINTREUIL (G)
Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque ..... M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

Qui m'ont toujours encouragé
et soutenu dans mes études.

A mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur L. de GENNES,

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de
Paris,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui a bien voulu me faire
le très grand honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse.

Ma respectueuse reconnaissance.

A mes Maîtres des Hôpitaux de Paris ,

Monsieur le Professeur SOULIE,

Monsieur le Professeur Agrégé MOZZICONACCI,

Monsieur le Docteur MEILLERE,

Monsieur le Docteur CHIGOT,

Monsieur le Docteur WORMS,

Monsieur le Docteur Sam LEWI,

Monsieur le Docteur SUZOR,

Dont j'ai particulièrement apprécié l'enseignement.

A Monsieur le Docteur ROUSSEAU,

de Chateauneuf sur Loire

A Monsieur le Docteur LE TARNEC,

de Neuilly en Thelle

Qui m'ont fait aimer la
médecine de campagne.

Je dédie cette thèse en
respectueux hommage.

LES LOCALISATIONS BRONCHIQUES DES TUMEURS CARCINOIDES

-:-

I

AVANT-PROPOS

-:-

La notion de carcinoïde du grêle n'est pas nouvelle, et dès I888, LUBARSCH décrivait sous le nom de petit carcinome du tube digestif, la lésion qui en I907 recevait celui de carcinoïde (OBERNDORFER). ASCHOFF pensait qu'il s'agissait d'un neovus de la muqueuse. Mais, les anatomopathologistes du début du vingtième siècle étaient intrigués par ces tumeurs d'allure nettement plus bénigne que les cancers digestifs ordinaires ; leurs recherches aboutirent à un fait capital : la responsabilité, dans ces carcinoïdes, des cellules de Kultschisky, nombreuses au fond des glandes de Lieberkuhn ; P. MASSON, dès I9I4, avait montré que ces cellules étaient bourrées de gouttelettes graisseuses, avides de colorants argentiques, et pour cette raison, appelées cellules argentaffines.

P. MASSON a , le premier, émis l'hypothèse que ces cellules devaient déverser leur produit de sécrétion non pas dans la circulation sanguine, comme le font les autres glandes à sécrétion interne, mais dans les nerfs. Ainsi, pour ces carcinoïdes endocrines, on pouvait parler de neurotropisme, à opposer à l'habituel hémotropisme de la plupart des glandes endocrines.

On savait donc qu'il existe au niveau de ces carcinoïdes de l'intestin grêle, une fonction sécrétrice que du fait de la réaction chromaffine analogue à celle des cellules médullo-surrénales, on avait d'abord considéré comme de nature adrénalinique (GIACCIO) ou encore sécrétinique (PARAT).

C'est en 1933 que ERSPANNER et VIALI isolèrent des carcinoïdes une substance bien définie chimiquement, la 5 - hydroxytryplamine, dite entéramine, ultérieurement identifiée avec la sérotonine (REID et RAND , PAGE) extraite des plaquettes sanguines par RAPPORT, en 1940, et finalement synthétisée ,en 1951, par HAMLIN.

Depuis la description princeps de BJORCK en 1952, on sait que cet excès de sérotonine sécrétée à partir des carcinoïdes du grêle provoque un syndrome très particulier encore que composé de nombreux signes et symptômes, eux-mêmes d'expressions variables : syndrome vasculo-cutané, syndrome endocardique, syndrome abdominal , syndrome biologique.

On fut alors amené à parler de carcinoïdose pour désigner et la lésion digestive initiale, et le syndrome bioclinique qu'elle détermine. De nombreux cas furent rapportés, permettant une description précise et des conceptions nouvelles de l'affection.

On sut bientôt, en particulier, que les carcinoïdes digestifs connaissent sans doute un pronostic moins sévère que les autres tumeurs malignes du tractus intestinal, mais qu'ils sont capables d'être le point de départ de métastases.

Des métastases hépatiques en particulier ont été signalées. Beaucoup plus rares sont les métastases bronchiques, dont nous avons été amené à étudier un cas. Mais alors, diverses questions se sont posées à nous :

- dans un premier groupe de faits, on trouve dans la littérature quelques exemples de carcinoïdes bronchiques métastatiques, avec sécrétion accrue de la sérotonine et réalisation du syndrome carcinoïde ;

- dans d'autres cas, rares il est vrai, on trouve des cancers bronchiques primitifs, s'accompagnant eux aussi d'une sécrétion accrue de sérotonine, sans que, toutefois, le syndrome carcinoïde soit réalisé.

La signification de la sérotonine, lorsque sa production est excessive par suite de tumeurs du type carcinoïdes, demande donc à être revue de plus près, puisque dans cette dernière éventualité sa sécrétion accrue n'entraîne pas le syndrome complexe décrit par BJORCK.

Ainsi, à la notion désormais classique d'une carcinoïdose du grêle réalisant le syndrome fonctionnel provoqué par l'excès de sérotonine, il faut ajouter d'abord celle de localisations extra-intestinales, métastatiques de la lésion: c'est surtout au niveau du foie que ces carcinoïdes secondaires ont été jusqu'ici observés dans le syndrome de carcinoïdose . Mais, fait nouveau, des localisations bronchiques de ces métastases ont été décrites dans une demi-douzaine de cas, à notre connaissance ;

- il faut ensuite tenir compte de la possibilité d'apparition de carcinoïdes en forme de tumeurs primitives (d'aspect au moins) des bronches. Mais, dans cette éventualité, et malgré une sécrétion accrue de sérotonine, le syndrome fonctionnel " d'hypersérotonie " ne semble pas se réaliser. Tout se passe alors comme si le siège intestinal de la lésion était obligatoire, unique ou primitif, pour que le syndrome ait lieu.

Nous tenterons de mieux serrer cette hypothèse et dans la mesure du possible d'y répondre.

SJOERDSMA, en 1959, a collationné quatre cas de syndrome carcinoïde par adénome bronchique métastatique de type carcinoïde ; la même année, SCHNECKLOTH et collaborateurs en rapportaient un nouveau cas personnel. En 1960, ANLYAN décrivait le sixième cas connu ; enfin, en Décembre 1961, R.R. PICHEL WARNER et ses collaborateurs apportaient deux cas d'adénome bronchique sécrétant la sérotonine, sans toutefois que se constitue le syndrome carcinoïde. Toutes les explorations échouèrent à la recherche de métastases à distances, ou d'un foyer initial de la tumeur bronchique.

Ce sont ces huit observations de localisation bronchique de tumeurs carcinoïdes primitives ou métastatiques qui ont été le point de départ de notre travail.

Nous avons donc adopté le plan de travail suivant :

- tout d'abord, nous rappellerons ce qu'est la sérotonine, du point de vue chimique, biologique, physiologique ;

- puis, nous décrirons le syndrome carcinoïde classique, tel qu'il dérive de l'exsitence de tumeurs argentaffines du grêle, que ces lésions restent localisées au tractus digestif ou qu'elles s'étendent en métastases régionales, par exemple au foie ;

- ensuite, nous verrons comment se présentent les carcinoïdes bronchiques, tant isolées que secondaires et métastatiques, réalisant ou non le syndrome fonctionnel carcinoïde, alors qu'un symptôme biologique est constant dans

les deux cas : l'augmentation de la sécrétion de sérotonine.

o

Nous avons sollicité de Monsieur le Professeur de GENNES la faveur de lui voir coccuper la présidence de notre Jury de Thèse : c'est qu'en effet, Monsieur le Professeur de GENNES a apporté la plus grande contribution française à l'avancement de nos connaissances sur la sérotonine, et sur ses conséquences physiopathologiques, les tumeurs endocriniennes que sont les carcinoïdes, de quelque siège qu'en occupent les lésions.

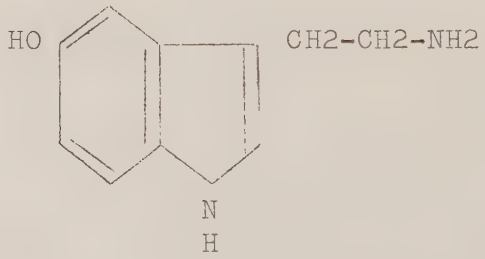
-:-

II

LA SEROTONINE

-:-

Si l'existence d'un principe vaso-constricteur apparaissant au cours de la coagulation sanguine était pressentie puis établie depuis longtemps déjà, il fallut attendre 1948 et les travaux de RAPPORT pour que la substance active fut isolée ; il s'agit d'un corps relativement simple, voisin du tryptophane, correspondant chimiquement à la 5-hydroxytryptamine, ou (5-HT), dont la formule est la suivante :



La sérotonine est rapidement détruite dans l'organisme par la monoamine oxydase, et s'élimine alors sous la forme d'acide 5-hydroxy-indole-acétique dont on peut actuellement doser des quantités mêmes infimes. Dans les conditions normales, cette excrétion est de l'ordre de 4 à 10 mg par 24 h, seilon les auteurs et les méthodes employées.

De GENNES trouve des chiffres un peu plus bas. Selon M. NERI, la sérotonine pourrait éventuellement être convertie au niveau de la médullo-surrénale en un corps possédant les propriétés pharmacodynamiques de la nor-adrénaline.

Les recherches ont montré l'ubiquité du métabolisme de la sérotonine, et la multiplicité de ses potentialités physiologiques.

La sérotonine paraît très largement répandue dans l'organisme, et elle est présente dans divers tissus et aussi dans le sérum sanguin. Récement, elle a été isolée , à partir des cellules basophiles, ce qui explique en partie son carcatère ubiquitaire. Les trois sources principales sont les plaquettes sanguines, le cerveau, le tractus gastro-intestinal.

On trouve la sérotonine dans les extraits de muqueuse gastrique, la cellule entérochromaffine argentaphile de la muqueuse digestive semblant bien être la source de la substance.

La sérotonine serait fabriquée à partir du tryptophane par les cellules de la muqueuse digestive, puis serait transportée par les plaquettes sanguines, et finalement excrétée par le rein sous la forme d'acide 5-hydroxy-indole-acétique.

Il reste que toute relation entre la 5 H T gastro-intestinale et sanguine, qui totalise quatre vingt dix neuf pour cent de la sérotonine présente dans l'organisme des vertébrés, et la 5 H T du système nerveux central, reste discutable.

Les propriétés pharmacologiques de la sérotonine s'exercent surtout sur le muscle lisse, sur l'appareil respiratoire et sur le tractus

gastro-intestinal ; enfin, elle n'est pas dépourvue d'action sur le système nerveux central.

Sur le muscle lisse :

L'effet de la sérotonine est contracturant. Elle est libérée par les plaquettes, et provoque la vaso-constriction de tout vaisseau lésé, contribuant ainsi à l'hémostase. Dans les conditions normales, cette action est purement locale, et limitée à l'effet physiologique recherché, sans retentissement général. Cependant, des perturbations tensionnelles générales sont également déclenchées, selon un mode biphasique : chute tensionnelle initiale, suivie d'une phase hypertensive persistant une dizaine de minutes, parfois encore une période hypotensive modérée mais prolongée. Dans d'autres cas, l'effet peut être surtout hypotensif. BINET constate que l'injection intra-veineuse de sérotonine (à la dose de cinquante microgrammes) ne provoque pas l'hypotension provoquée par la voie artérielle; la réponse hypertensive proviendrait d'une action directe de la 5 H T sur les centres vasomoteurs, l'action humorale pouvant secondairement être liée à une secrétion d'adrénaline. La vagotomie, les ganglions plégiques bloquent l'hypotension initiale. Si la dose de sérotonine est minime, seule la vasodilatation est observée, et pour que l'hypertension se produise, il faut une dose élevée. Toutes ces notions ont été acquises par l'expérimentation sur l'Animal, et rien ne prouve qu'il en est de même en clinique humaine : pourtant de fortes quantités de sérotonine ont été invoquées dans le phénomème de choc, dans l'infarctus pulmonaire. La sérotonine ne semble pas responsable de la maladie hypertensive, car elle est trop rapidement anabilisée pour jouer un rôle

dans l'hypertension permanente. Chez l'homme, l'injection expérimentale de sérotonine élève la tension artérielle de cinq à sept centimètres Hg , avec hyperpnée passagère, douleurs intestinales, prurit généralisé, suivie d'une retour rapide au niveau tensionnel initial.

Sur l'appareil respiratoire, la sérotonine injectée provoque une apnée suivie d'hyperpnée, et chez le Chat, la sérotonine en aérosols déclenche une broncho-constriction, tous phénomènes paraissant d'origine centrale. La vaso-constriction pulmonaire élève la pression ventriculaire droite.

Sur le rein, la sérotonine agit en diminuant la diurèse, par action tubulaire directe selon VAN ARMAN.

Sur le tractus gastro-intestinal, la sérotonine est abondante dans la muqueuse, surtout pylorique, avec des taux de 4 à dix microgrammes pas gramme. L'effet physiologique concerne surtout un hyperpéristaltisme et une augmentation de la sécrétion muqueuse, avec participation de la vessie.

Sur le système nerveux central enfin, la sérotonine jouerait un rôle important dans le sens d'un modérateur ou d'un excitant de l'activité, en tant que régulateur du système nerveux central.

UDENFRIEND et TITUS ont mis au point une technique de dosage de l'acide 5- hydroxy-indole-acétique urinaire dont L. de GENNES et ses collaborateurs se sont servis dans des recherches expérimentales et cliniques. Ils ont ainsi établi chez l'homme une excrétion de l'ordre de 2 000 ± I 000 microgrammes par vingt quatre heures, avec une constance

remarquable, une élimination indépendante de la diurèse. Si théoriquement, on pouvait s'attendre à des variations pathologiques de la sérotonine et de son catabolite principal l'A5HIA, dans les syndromes intéressants les plaquettes sanguines, ou comportant des perturbations vasomortrices, ou nerveuses, en réalité, on ne trouve pas de modifications nettes, constantes et pathognomoniques en dehors du syndrome carcinoïde que nous allons maintenant étudier :

En 1954, ISLER et HEDINGER ont, les premiers, signalé une association inhabituelle de maladie valvulaire intéressant le coeur droit, et de tumeur métastatique argentaffine carcinoïde du tractus gastro-intestinal.

Chez un même malade, on trouve en effet des signes constants et des signes inconstants, de la série cutanéo-motrice, des troubles dyspnéiques fréquents, asthmatiformes avec pour caractéristique biologique des taux élevés de sérotonine éliminée qui, au lieu des chiffres normaux de deux à neuf milligrammes, vont passer à 76 580 mg par vingt quatre heures.

-:-

III

LE SYNDROME CARCINOIDE

-:-

Une toute récente observation de Y. GEFFROY et collaborateurs est absolument carctéristique de l'affection appelée dorénavant " carcinoïdose ", ou encore syndrome de Bjorck.

Le sexe féminin est le plus fréquemment atteint et il s'agit d'adultes jeunes, avec une durée évolutive prolongée, entre le premier accident et l'établissement du diagnostic. Il existe, en effet, des poussées dont la fréquence est très variable et qui, dans certains cas, s'espacent de plusieurs années.

Chaque crise comporte l'expression de divers syndromes associés :

- un syndrome vasculo-cutané :

Pendant un premier stade parfois très prolongé, dix voire vingt ans, surviennent des crises congestives brutales, surtout post-prandiales, ou après un effort, une exposition au froid, à la chaleur, après ingestion d'alcool. Ces flush persistent quelques minutes, au plus une demi-heure, pour se renouveler plusieurs fois dans la journée.

La face devient violacée, avec des placards rouges sur le fond cyanosé. Une violente dyspnée asthmatique, avec anxiété, oppression, nausées initiales, sera suivie d'une pâleur livide.

Mais, l'aspect cyanosé ou rouge peut également être permanent et sur cet état se greffent les crises vasomotrices plus intenses. A une période très tardive, on a vu apparaître une cyanose du type de décompensation du coeur droit.

- syndrome endo-cardique dont le début se situe après celui du système vasculo-cutané : il donne une symptomatologie de cardiopathie droite par rétrécissement de l'artère pulmonaire.

Du point de vue anatomopathologique, on a constaté un épaississement fibreux de l'endocardie ventriculaire et auriculaire s'étendant aux cordages et aux valvules de l'artère pulmonaire et de la tricuspide : ce qui provoque en même temps un rétrécissement pulmonaire et une insuffisance tricuspide.

- un syndrome abdominal déterminé par les lésions tumorales : ses manifestations mécaniques sont d'ordre palpatoire ou occlusif, mais l'évolution locale du carcinoïde peut demeurer silencieuse (cas de FONTAINE et BOLLACK).

Mais, très souvent aussi ces tumeurs évoluent sans déclencher de symptomatologie vasomotrice ou cardiaque : elles demeurent alors biologiquement indifférentes.

La sécrétion de sérotonine paraît surtout importante dans les carcinoïdes iléaux avec métastases hépatiques. " Elle s'observe d'autre part dans les tumeurs argentaffines d'autres locali-

sations, et même en l'absence de métastases à distance dans le foie " (FONTAINE).

En somme, ces carcinoïdes argentaffines peuvent être ou non fonctionnellement actives , c'est-à-dire secréter des quantités accrues, quel qu'en soit le siège ; mais, inversement, ces mêmes tumeurs, de toutes localisations peuvent également être biologiquement indifférentes. Il y là une distinction constatée, mais jusqu'ici inexpliquée. Nous la retrouverons au niveau des tumeurs bronchiques carcinoïdes.

- un syndrome biologique, inconstant : dans les carcinoïdes à hypersécrétion de sérotonine, on trouvera dans la tumeur un taux élevé de cette dernière, jusqu'à 2,5 mg par gramme de tissu néoplasique, dans le cas de LEMBECK.

Dans le sang également, on va trouver une " hypersérotoninémie " atteignant, selon DAUGHERTY jusqu'à cent soixante sept microgrammes pour cent millilitres de sérum, alors que le taux normal est de dix à trente microgrammes.

Ces paroxysmes se trouvent au cours du flush mais entre les poussées aiguës, le taux de sérotonine reste encore dix fois plus élevé que normalement (DUNCAN).

Dans les urines, on trouve l'acide 5-hydroxy-indolacétique en quantité anormalement élevée. C'est en effet, sur ce catabolite de la sérotonine que portent les dosages urinaires, qui donnent des très augmentés en cas de carcinoïdes biologiquement actifs.

Tôt ou tard, dans cette évolution marquée par la répétition et l'aggravation des poussées aiguës, on finit par intervenir chirur-

gicalement ; on trouve la tumeur, on en pratique l'exérèse. L'histochimie montre sa nature carcinoïde, néoformation de malignité réduite et partant de marche lente. Aussi, un diagnostic et une exérèse précoces ont-ils toutes les chances d'assurer la guérison définitive.

Mais le syndrome est connu de date récente et trop souvent méconnu. On le laisse évoluer, et après exérèse du carcinoïde, la symptomatologie persiste parce que des métastases, en particulier hépatiques se sont déjà constituées, si èges, à leur tour, d'une formation excessive de sérotonine et donc d'un syndrome fonctionnel perpétué.

Le but du traitement médical serait de bloquer la déviation métabolique du tryptophane, cause de la carcinoïdose, à un échelon non pathogène, c'est-à-dire avant l'échelon sérotonine. Si l'on ne peut agir directement sur la tumeur et étant donné la longueur de son évolution même si elle est déjà métastasiée, " le blocage de cette activité sécrétoire ruineuse pour l'organisme " (Y. GEFFROY) doit être l'objectif du thérapeute.

Actuellement toute thérapeutique échoue, sauf l'opium qui agit relativement contre la diarrhée, et la chlorpromazine contre les phénomènes vasomoteurs. GEFFROY a donc tenté ce blocage par l'antidécarboxylase, mais a échoué dans une telle thérapeutique. Devant l'impossibilité habituelle de réaliser une chirurgie curative étant donné l'extrême fréquence des métastases hépatiques, GEFFROY a tenté une hypophysectomie dans un cas de carcinoïdose, puisque celle-ci est une maladie d'allure endocrinienne. De plus, le système des cellules claires de FEYRTER (cellules digestives de KULTCHIZKY-MASSON) qui est le point de départ des tumeurs carcinoïdes, ce

système est sensible vis-à-vis de l'hormone somatotrope (A. PAGES). On connaît par ailleurs l'action bénéfique de l'hypophysectomie dans certaines métastases de cancers glandulaires. Enfin, il est possible de détruire la région hypohysaire par un pellet radio-actif et la méthode stéréotaxique.

Toutes ces considérations ont conduit Y. GEFFROY à implanter chez sa malade atteinte de carcinoïdose généralisée à point de départ i éal et dont l'état général était déjà très altéré, des grains d'yttrium radio-actif correspondant à une dose de 4,6 mc. La mort n'en devait pas moins survenir six semaines plus tard. Toutefois, cette hypophysectomie a eu d'heureuses conséquences :

- la disparition de la douleur de l'hypocondre droit, par métastases hépato-diaphragmatiques,

- la rétrocession des orages vaso-moteurs : au lieu de huit poussées intenses par vingt quatre heures, on n'en compte plus qu'une, beaucoup plus minime.

En même temps, le taux de la sérotonine plasmatique, celui de l'acide 5 H I A urinaire et par vingt quatre heures, régressaient sensiblement. L'hypophysectomie semble donc avoir exercé une action favorable sur le désordre endocrinométabolique d'une carcinoïdose arrivée à la phase ultime de son évolution. Plus précoce, elle eut sans doute été plus efficace.

-:-

IV

LES LOCALISATIONS BRONCHIQUES DE LA TUMEUR CARCINOIDE

-:-

Nous avons pu prendre connaissance de deux cas de syndrome carcinoïde provoqué chaque fois par une tumeur métastatique bronchique. Celle-ci est également à considérer comme un carcinoïde secondaire à la lésion intestinale primitive.

Ces diverses néoplasies étant rendues responsables d'une élévation du taux de sécrétion de la sérotonine, et donc des manifestations fonctionnelles qui en dérivent.

o

La possibilité d'une tumeur bronchique métastatique dans la carcinoïdose n'a été établie que récemment, et nous n'en avons trouvé des exemples que dans la littérature étrangère, plus précisément anglo-saxonne.

MATTINGLY, en 1956, émit, le premier, l'avis que toutes les tumeurs dites de type carcinoïde pourraient bien être d'authentiques carcinoïdes et capables si elles deviennent fonction-

nelles, de libérer de la sérotonine. SJOERDSMA a réuni quatre exemples de cette catégorie ; SCHNECKLOTH a décrit une observation personnelle ; enfin, ANLYAN vient d'en rapporter un nouveau cas.

Voici, résumée, l'observation de R.E. SCHNECKLOTH, W. MAC ISAAC et I.H. PAGE :

un homme de 45 ans est hospitalisé en Octobre 1956, pour une toux sans expectoration remontant à plusieurs années. Cinq mois plus tôt, on a diagnostiqué un diabète sucré. Les clichés thoraciques ont révélé une ombre lobulée dans le lobe inférieur droit. On pratique alors une lobectomie inférieure droite : l'examen microscopique de la pièce opératoire montre qu'il s'agit d'un adénome bronchique du type adénokystique et carcinoïde ; on trouve des cellules néoplasiques dans les ganglions péribronchiques et hilaires.

Trois mois après la lobectomie , le malade note pour la première fois des "flushes" de la face, surtout d'apparition post-prandiale. Ces accidents se renouvellent. Six mois après la lobectomie survient une perforation d'ulcère duodénal, nécessitant une suture d'urgence. A partir de ce moment et jusqu'à sa réhospitalisation un an plus tard, l'homme observe une multiplication des poussées congestives de la face et du cou, s'accompagnant généralement de nausees, de vomissements, de sueurs profuses, de palpitations, d'une diarrhée modérée. Ces "flushes" se produisent spontanément, mais peuvent être déclenchés par l'administration d'insuline, ou provoqués par la moindre émotion ; ils se répètent deux à trois fois par semaine, persistant d'abord de trois à quatre heures. Puis leur durée augmente, jusqu'à persister deux ou trois jours avant de s'estomper lentement.

L'examen physique à l'acmé de la poussée congestive, révèle une intense coloration rouge brillant diffuse, de la peau de la face, du cou , des avant-bras, avec des zones rouges en îles géographiques sur le thorax et l'abdomen. On trouve en outre un oedème intense des pieds et chevilles, du cou, de la face, des régions péri-orbitaires ; le pouls est alors à I20, la pression artérielle à I0,4 - 6,2 en decubitus, et à 10 - 6 en position debout.

Les fonds d'oeil, les poumons sont normaux. Le coeur n'est pas hypertrophié, le rythme est régulier. On perçoit un murmure systolique en particulier entre le rebord sternal gauche et l'apex. Le foie est gros, non sensible, il déborde de 5 cm le rebord costal. Les clichés cardiopulmonaires sont normaux, ainsi qu'au niveau de tout le tractus gastro-intestinal, qui semble exempt de toute tumeur primitive.

L'excrétion urinaire quotidienne d'acide-5-hydroxy-indole-acétique est de 77 mg en moyenne (entre 5I et 107 mg par 24 heures, au lieu des limites normales de 2 à 9 mg par 24 heures). L'injection intra-veineuse de 0,025 mg de phosphate d'histamine ne provoque pas le flush typique. Au cours d'une poussée, l'injection intra-veineuse de 25 à 50 mg de chlorhydrate de diphénhydramine est sans effet. Le chlorhydrate de chlorpromazine à la dose quotidienne, buccale ou intra-musculaire de I00 à 200 mg a peu d'action objective sur les crises congestives, mais le malade se dit soulagé subjectivement. L'excrétion urinaire d'acide 5-hydroxy-indole-acétique n'est pas

modifiée. On traite alors le malade par un antagoniste de la sérotonine, le tartrate l-méthyl-d-lysergic-acide, ou UML 491 considéré comme quatre fois plus actif que le diéthylamide-d- lysergique-acide dans ses propriétés antagonistes de la sérotonine in vivo.

Des injections intra-veineuses lentes de deux à quatre milligrammes d'U M L 491 pendant les poussées conjonctives ont des effets peu nets ; dans un cas, elles ont paru atténuées ; dans d'autres cas, elles ont évolué, inchangées.

Par voie buccale, à doses croissantes de deux à douze milligrammes par jour, l'U M L n'a eu aucun effet sur la pression artérielle, le rythme du pouls, la fréquence et l'intensité des flushes. A ces doses, il n'y a pas eu cette réaction bizarre signalée chez les porteurs de carcinoïdes avec l'acide lysergique diéthylamide ou l'acide diéthylamide bromolysergique. L'excrétion urinaire d'acide 5-hydroxy-indole-acétique n'a pas été sensiblement modifiée.

Les poussées conjestives sont devenues de plus en plus intenses, prolongées, invalidantes, avec perte pondérale importante, déséquilibre électrolytique, dégradation de l'état général. Une laparotomie a été pratiquée en Août 1958. Le foie était envahi de tissu carcinoïde métastatique : trois tumeurs pesant soixante grammes, ont été excisées du foie : histologiquement, il s'agissait de tissu tumoral identique à celui de la tumeur pulmonaire excisée vingt deux mois auparavant.

Les suites opératoires furent compliquées d'infection de la plaie et d'anorexie avec continuation de la perte pondérale.

Cependant, les crises congestives ont été moins fréquentes et moins intenses, moins prolongées aussi. Le taux d'excrétion urinaire quotidiennne d'acide 5-hydroxy-indole-acétique a été variable ; mais, le taux moyen a été peu modifié. Le malade devait succomber le 8 Octobre 1958.

La vérification anatomique montra que la cause directe de la mort était une perforation d'ulcère duodénal avec péritonite massive. Le foie pesait trois kilos deux cent quarante grammes ; une partie du lobe droit était remplacée par une masse tumorale carcinoïde montrant une nécrose étendue et des hémorragies. Sur le reste du foie, il y avait de nombreuses zones de petits nodules carcinoïdes. On n'a pas trouvé de grains argentaffines dans la tumeur. Aucun signe de tumeur primitive n'a été trouvé dans les poumons, les bronches, le médiastin, le tractus gastro-intestinal.

Les examens bio-chimiques des urines ont montré par la méthode colorimétrique et la chromatographie, la présence du métabolite principal: l'acide 5-hydroxy-indole-acétique et de petites quantités de sérotonine libre et d'acide 5-hydroxy-indole-acéturique. Une étude par la technique des isotopes (injection intra-veineuse d'une solution aqueuse de sérotonine marquée par C 14 dans l'atome carbone béta, deux milligrammes contenant une radio-activité de quatre microcuries) a montré une accélération du métabolisme de la sérotonine chez le malade : en quatre heures, excrétion de cinquante sept pour cent chez le normal ; ici quatre vingt deux et demi pour cent.

Cette accélération du métabolisme n'est pas surprenante, car chez un malade atteint de carcinoïdose, les plaquettes et les tissus sont

déjà saturés de sérotonine d'origine endogène.

Quant au tissu carcinoïde excisé opératoirement du foie, il contenait 0,1 mg de sérotonine par gramme de tissu frais.

SCHNECKLOTH explique la rareté de la production du syndrome carcinoïde par des adénomes bronchiques métastatiques du type carcinoïde par la rareté des métastases à distance de ce genre de tumeur. Dans le présent cas, il semble peu probable que la tumeur primitive ait été hépatique. L'identité des deux tumeurs retirées à deux ans de distance, l'une dans les bronches, l'autre dans le foie, permet de les considérer comme étant un même et unique néoplasme.

A l'autopsie, en aucun endroit, on n'a pu trouver d'autre carcinoïde, et en particulier le tractus gastro-intestinal était indemne.

o

Le cas de ANLYAN et collaborateurs concerne également un adénome bronchique avec syndrome carcinoïde fonctionnel :

un homme de cinquante neuf ans est hospitalisé pour la première fois le 19 Novembre 1959 pour faiblesse et discours incohérents depuis trois jours. Le sujet a été en excellente santé jusqu'à il y a un an, début d'une fatigue progressive, puis douleur dans l'épaule gauche, irradiant dans le bras. Par la suite, des examens complémentaires devaient être négatifs, sauf un électrocardiogramme, en faveur d'un infarctus myocardique ancien, et une glycosurie.

Le traitement consiste en un régime pauvre en graisses et en sel, et en tablettes de trinitrine.

Pourtant, les signes de fatigue s'accentuent, avec anorexie, somnolence, douleurs dorsales récidivantes, parfois propos incohérents. Finalement on constate une hépatomégalie, une hyperglycémie et une rétention de dix pour cent de la sulfobromophtaléine. Ce n'est que tout récemment que sont apparus les poussées congestives avec peau rouge sombre sur les épaules et le cou, et sueur de coloration sombre. Le malade est un alcoolique, un gros fumeur, et depuis plusieurs mois présente une toux chronique avec des expectorations teintées de sang.

L'examen actuel montre une température à 38° 4, un rythme respiratoire à 33, un pouls régulier à 150, une tension artérielle à 125 / 80, une obésité, une agitation avec confusion et hallucinations. La peau est chaude, humide, rouge pourpre au niveau du thorax, des épaules du cou et de la face . Le foie est hypertrophié en particulier le lobe gauche. Divers examens biologiques sont pratiqués ; en particulier, les taux d'acide 5-hydroxy-indole-acétique urinaires sont très élevés : 6,8 mg pour cent millilitres, ainsi que le taux sanguin de la sérotonine : 1,5 microgramme par millilitre.

En quarante huit heures, l'état se dégrade, la fièvre atteint 40° C, l'état mental s'aggrave et malgré des injections intra-veineuses de 1 cc d'U M L 491, antagoniste de la sérotonine, la malade succombe.

L'autopsie devait révéler l'existence d'un adénome bronchique malin, du type carcinoïde non argentaffine, issu de la bronche segmentaire supérieure du lobe inférieur droit, avec atélectasie distale et envahissement vasculaire.

On trouva des métastases massives au niveau des ganglions hilaires et du foie qui pesait 4,350 kg.

L'envahissement néoplasique intéressait également les os, les reins, le pancréas, la thyroïde, les surrénales, le cerveau et la dure-mère. On a également observé de la congestion et des télangiectasies de la peau de la face, une distension de la jugulaire et de ses rameaux tributaires, sans obstrcution veineuse. Congestion passive enfin du foie, de la rate et des reins, atrophie de la musculature striée, du diaphragme, du psoas ; ulcérations superficielles multiples de l'estomac, nécrose focale ancienne de l'ante-hypohyse, artério-sclérose généralisée enfin, y compris pulmonaire.

Le tissu carcinoïde hépatique contenait onze mcg de sérotonine par gramme, alors que le taux normal est de l'ordre de 0,3 mcg de sérotonine par gramme seulement.

Comme dans d'autres cas analogues, on a constaté intra vitam une hyperclycémie avec glycosurie, ce qui pose la question des rapports entre sérotonine et métabolisme hydorcarboné.

o

Mais, nous avons pu également prendre connaissance de deux cas (WARNER et KIRSCHNER) d'adénomes bronchiques sécrétant de la sérotonine, sans que se réalise le syndrome carcinoïde ; les tumeurs bronchiques ne semblaient ni secondaires, ni métastasiées, mais primitives et uniques :

un homme de trente cinq ans est hospitalisé pour hémoptysiss récidivantes depuis onze jours avec fièvre à 39°. Un examen radiologique fait ailleurs avait montré la présence d'une petite image nodulaire dans le lobe inférieur gauche.

Le malade dit n'éprouver ni diarrhée, ni poussées congestives, ni crampes abdominales, ni aucun des symptômes généralement associés dans le syndrome carcinoïde. Un examen radiologique confirme la présence d'une masse homogène dans la moitié inférieure du lobe inférieur gauche, avec une opacité s'étendant en direction périphérique, ce que l'on considère comme une atélectasie périphérique.

On porte le diagnostic de néo avec un certain degré d'occlusion bronchique.

La sérotonine, le 5 H I A A urinaire sont très augmentés. Une bronchoscopie permet de découvrir une masse lisse, irrégulière, provenant de la paroi antérieure de la bronche inférieure gauche, à un demi-centimètre au-dessous du segment apical. La lumière était sténosée, avec une perméabilité conservée sur vingt pour cent de la surface. Une biopsie de la masse montre qu'il s'agit d'un adénome bronchique : on pratique une lobectomie inférieure gauche ; une masse est trouvée dans la partie hilaire du lobe inférieur gauche, saillant dans la région de la lingua du lobe supérieur gauche et déplaçant les vaisseaux. Un abondant tissu inflammatoire occupait le hile avec des ganglions hypertrophiés. La tumeur excisée était un adénome bronchique avec atteinte d'une ganglion adjacent. Le tissu tumoral contenait un taux élevé de sérotonine. De même, les taux élevés de sérotonine dans le sang et de 5-- H I A A dans les urines, constatés pré-opératoirement, sont redescendus à la normale après l'intervention. Le malade devait se rétablir parfaitement.

Le second cas de WARNER concerne une femme de quarante quatre ans hospitalisée pour de petites hémoptysies intermittentes se renouvelant depuis dix huit mois ; par ailleurs, aucune symptôme

n'est présent, ni dyspnée, douleurs abdominales, ni arthralgies et perte de poids, tout au plus, parfois, la malade éprouve des " flushes " modérés, mais dont le début remonte à une hystérectomie, dix huit mois plus tôt. Des épisodes de diarrhée minime ont marqué toute sa vie, en particulier, lors d'émotions. Elle a d'ailleurs été récemment traitée par un psychiatre. Des clichés thoraciques systématiques ont toujours été négatifs, mais, il y a un mois, ils ont permis de découvrir une lésion circonscrite, lobulée, occupant le lobe inférieur gauche. On revoit les clichés anciens, et la lésion apparaît visible quoique plus petite, dès 1954.

Un examen minutieux ne découvre rien d'autre que l'image bronchique sans calcification ni atélectasie distale. La bronchoscopie ne révèle aucune lésion endobronchique. Le 5- H I A A urinaire était élevé ainsi que la sérotonine sanguine. On procède à l'exérèse du lobe inférieur gauche : c'est un adénome bronchique provenant d'une bronche de second ordre du lobe inférieur gauche. Les ganglions étaient normaux. Le tissu tumoral avait un taux élevé de sérotonine. Après l'exérèse, la sérotonine sanguine et le 5 - H I A A urinaire sont redevenus normaux.

Reste à expliquer l'absence de syndrome carcinoïde.

Les quantités de sérotonine présentes dans les tumeurs bronchiques excisées étaient très inférieures à celles des carcinoïdes du tractus gastro-intestinal. Lorsqu'apparaît un syndrome fonctionnel, les taux ont été supérieurs à mille mcg de sérotonine par gramme de tissu tumoral. Les carcinoïdes qui sécrètent de la sérotonine ne provoquent le syndrome fonctionnel d'hypersérotoninémie qu'à partir du moment où des grandes quantités de sérotonine sont

produites par les métastases, généralement hépatiques. Probablement, parce que la sérotonine produite par les tumeurs digestives est immédiatement drainée par le système porte vers le foie, où elle est rapidement métabolisée par l'abondant oxydase monoamine présent.

Il faut donc, pour que le syndrome se produise que des métastases hépatiques ou autres, à distance, soient présentes et sécrètent de la sérotonine qui se rend dans le système cave.

C'est à quoi on peut également s'attendre avec les carcinoïdes bronchiques, qui, même en l'absence de métastases, devraient provoquer des symptômes d'hypersérotoninémie. Pourtant, le syndrome n'a été que rarement observé en cas de carcinoïdes bronchiques, ce que WARNER explique comme suit :

- les carcinoïdes bronchiques, par gramme de tissu tumoral, ne produisent pas autant de sérotonine que les carcinoïdes intestinaux fonctionnels ;

- le tissu pulmonaire est riche en oxydase monoamine, antisérotonine ;

- les carcinoïdes bronchiques, par suite de leur topographie au moins partielle à l'intérieur d'un arbre bronchique relativement rigide, provoquent vraisemblablement des symptômes non humoraux plus précocement que ceux provoqués par les carcinoïdes du grêle.

Ils attirent donc plus spécialement l'attention, sont excisés avant d'avoir atteint des dimensions suffisantes pour produire assez de sérotonine pour qu'apparaissent des symptômes systémiques humoraux.

La production de sérotonine par les adénomes bronchiques paraît beaucoup varier d'une cas à l'autre.

Il semble bien que la majorité de ces tumeurs de type carcinoïde produisent de la sérotonine.

C'est pourquoi, même en l'absence du syndrome fonctionnel de carcinoïdose, il est utile de rechercher les taux urinaires et sanguins de la 5- H I A A et de sérotonine, ce qui peut contribuer au diagnostic d'une tumeur pulmonaire de type indéterminé. Ces mêmes examens, pratiqués immédiatement après l'éxérèse, puis ultérieurement permettront de mieux affirmer le caractère radical de la résection, comme la présence et le développement ultérieur de métastases : celles-ci étant nécessairement de même type histologique que la tumeur bronchique primitive, sécrèteront à leur tour de la sérotonine, parfois en quantité suffisante pour réaliser le syndrome fonctionnel qui n'avait pas eu lieu lors de la seule tumeur bronchique. On voit l'intérêt primordial du diagnostic et de l'intervention précoces.

-:-

V

CONCLUSIONS

-:-

I- D'abord pressentie pour ses effets vasoconstricteurs, la sérotonine a été récemment isolée et synthétisée, et son métabolisme étudié . On a pu ainsi déterminer les taux normaux de sérotonine dans les différents tissus et les différentes humeurs organiques.

II- Grâce à des techniques de dosage très fines, on put également établir que des taux anormaux de sérotonine et de ses catabolites urinaires existaient en présence de tumeurs dites carcinoïdes, aux cellules argentaffines, surtout connues au niveau du grêle. Ces tumeurs sont de plus faible malignité que les autres cancers gastro-intestinaux, mais elles peuvent, néanmoins,donner lieu à des métastases, en particulier hépatiques, dont les propriétés endocriniennes sont évidemment les mêmes que la lésion primitive.

III - Lorsque les taux de sérotonine atteignent un certain palier, survient un syndrome fonctionnel cutanéo-vasculaire, endocardiaque, digestif, neuro-psychiatrique aussi, avec des épisodes renouvelés de façon variable d'un cas à l'autre, avec une durée diverse également, mais s'allongeant au fur et à mesure que se poursuit l'évolution de la maladie.

IV- Dans quelques cas rares, la tumeur carcinoïde a eu un siège bronchique, qu'il s'agisse de métastases du cancer digestif primitif ou d'une lésion paraissant primitive et isolée.

Selon l'importance de la sérotonine sécrétée par la tumeur bronchique, selon la précocité de son exérèse, on obtiendra la guérison complète, ou , en cas de métastases hépatiques, la poursuite de l'évolution plus ou moins rapidement fatale.

V- Dans toute tumeur bronchique, alors même que le syndrome carcinoïde ne se produit pas, il est utile de déterminer les taux urinaires et sanguin de la sérotonine, et de son principal catabolite, afin de préciser le diagnostice histologique, puis de suivre l'efficacité de l'éxérèse, ou le développement de métastases post-opératoires.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : de Gennes

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE
-:-

W.G. ANLYAN, J.M. RUFFIN, M.D. HARGROVE Jr, D. K. WALLACE, W.T. WEAVER, N. KIRSHNER
Matastazing bronchial adenoma Occurence in patient with the functioning carcinoi noid syndrome
Journ. Amer. Med. Assoc. CLXXIV pages 415-417 24 Sept 1960

J. CAMBIER
Sur le métabolisme de la sérotonine et les modal ités de son hypersécrétion dans les carcinoïdes intestinaux (tumeurs argentaffines)
Presse Méd. LXVI pages 787-788 3 Mai 1958

A. CASTRES de PAULET, O. FLANDRE, I. COHEN
A Propos d'un cas de carcinoïdose. Aspects biochimiques
Soc. Sc. Méd. Montpellier 6 Janvier 1961

L. de GENNES, MATHIEU de FOSSEY
La sérotonine. Un nouveau médiateur chimique
Presse Méd. LXIV pages 1066-1068 9 Juin 1956

L. de GENNES, R. TOURNEUR, P. AUBERT, Ph. LAUDAT M. MOUKTAR, J. BAILLET, D. LAURENT
La sérotonine. Le dosage de l'acide 5-

hydroxy-indole-acétique urinaire. Résultats expérimentaux et cliniques
Presse Méd. LXV pages 1321-1323 20 Juillet 1957

M.B. DOCKERTY, D.C. MAC GOON, R.S. FONTANA, H. H. SCUDAMORE
Metastazing bronchial carcinoid with hyperserotonemia and carcinoid syndrome. Report of a case
Med. Clin. North Amer. XLII pages 975-979 Juillet 1958

R. FONTAINE, Cl. BOLLACK, J. DELAGE
Carcinoïde de l'intestin grêle avec métastases hépatiques et syndrome de Bjorck. A propos d'une observation personnelle
Presse Méd. LXVIII pages 2257-2260 25 Décembre 1960

Y.GEFFROY, P. CARTIER, R. LAUMONIER
Observation de carcinoïdose. Etude clinique et biologique
Presse Méd. LXIX pages 1731-1734 27 Sept 1961
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris LXXVI pages 365-744 1960

Y. GEFFROY, J. TALAIRACH, P. CARTIER, R. LAUMONIER
Hypophysectomie dans un cas de carcinoïdose
Presse Méd. LXIX page 2325 25 Nov. 1961

F. GRAMLICH, E.O. WIETHOFF
Das Carcinoid syndrom unter Mitteilung eines Metastasierenden Bronchialcarcinoïds
Deut. Med. Woch. LXXXV pages 1750-1756 30 Sept 1960

M. JANBON, A. BORIES-AZEAU, O. FLANDRE
Un cas de carcinoïdose. Essai de traitement par U M L 491. Syndrome carentiel protido-vitaminique terminal
Sem. Sc. Méd. Montpellier 6 Janv 1961

H. LABORIT, P. NIAUSSAT, R. BROUSSOLLE, J.M. JOUANY
Sur la signification biologique de la sérotonine
Presse Méd. LXVII pages 927-928 9 Mai 1959

Mlle. J. LEVY, Mme E. MICHEL-BER
Mise en évidence de l'action excito-ganglionnaire exercée par la sérotonine sur l'intestin grêle isolé
C.R. Acad. Sciences 18 Juin et 1er Oct 1956

R.A. MACDONALD
A study of 356 of the gastro-intestinal tract ; report of four new cases of the carcinoïd syndrome
Amer. Journ. Med. XXI pages 867-878 Déc. 1956

T.W. MATTINGLY
The functioning carcinoid tumor - a new clinical entity : review of the clinical features of the nonfunctioning and functioning carcinoid
Med. Ann. Distr. Columbia XXV pages 239 239-254 Mai 1954
pages 304-312 Juin 1956

R.R. PICHEL-WARNER, P.A. KIRSCHNER, G.M. WARNER
Serotonin production by bronchial adenomas without the carcinoid syndrome
Jour. Amer. Med. Assoc. CLXXVIII pages 1175- 1179 30 Déc. 1951

R.E. SCHNECKLOTH, W.M. MAC ISAAC, I.H. PAGE
Serotonin metabolisme in carcinoid syndrome with metastatic bronchial adenoma
Journ. Amer. Med. Assoc. CLXX pages 1143-1147 4 Juil. 1959

W.R. STANFORD, J.E. GUNTER, S.G. HOBART Jr
Bronchial adenoma (carcinoide type) with solitary metastasis and associated functioning carcinoid syndrome
South Med. Journ. LI pages 449-454 Avril 1958

R.R.P. WARNER, A.L. SOUTHREN
Carcinoid syndrome produced by metastaring bronchial adenoma
Amer. Journ. Med. XXIV pages 903-914 Juin 1958

J.J. WELTI, J. DUHAMEL, R. BERNHEIM, R.REVEILLAUD
Un cas de syndrome carcinoïde avec métastases sous-cutaénes et insuffisance tricuspidienne
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp° Paris 20 Janv 1961

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

pages

I- AVANT-PROPOS 17

II- LA SEROTONINE 22

III- LE SYNDROME CARCINOIDE 27

IV- LES LOCALISATIONS BRONCHIQUES DE LA TUMEUR CARCINOIDE 32

V- CONCLUSIONS 44

BIBLIOGRAPHIE 46

TABLE DES MATIERES 50

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

-:-